



Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

# **AS COMPLICAÇÕES AGUDAS E CRÓNICAS DA INFEÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA NA IDADE PEDIÁTRICA**

Daniela Patrícia Marafona Pereira

## **Orientador**

Professor Doutor Humberto José da Silva Machado

## **Co-orientadora**

Dra Laura Elvira Gonçalves Novo da Hora Marques

PORTO 2017

Daniela Patrícia Marafona Pereira N° aluno: 201107458  
Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto  
Endereço eletrónico: danielapereira.icbas@gmail.com; mim11128@icbas.up.pt

## AS COMPLICAÇÕES AGUDAS E CRÓNICAS DA INFEÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA NA IDADE PEDIÁTRICA

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

#### **Orientador:**

Professor Doutor Humberto José da Silva Machado

Especialista em Anestesiologia

Diretor do Serviço de Anestesiologia CHP-HSA

Professor Associado Convidado do ICBAS

#### **Co-Orientadora:**

Dra. Laura Elvira Gonçalves Novo da Hora Marques

Especialista em Pediatria

Assistente Hospitalar de Pediatria no Serviço de Pediatria do Centro Materno  
Infantil do Norte – CHP

Professora Auxiliar Convidada do ICBAS

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	3
ABSTRACT .....	4
RESUMO .....	5
INTRODUÇÃO .....	6
MÉTODOS .....	9
RESULTADOS.....	10
CORPO DA REVISÃO .....	11
COMPLICAÇÕES INFECIOSAS.....	11
COMPLICAÇÕES NÃO INFECIOSAS .....	18
Complicações Mucocutâneas .....	20
Complicações Endocrinológicas .....	20
Complicações Cardiovasculares.....	22
Complicações Do Sistema Respiratório.....	23
Complicações Neurológicas .....	23
Complicações Nefrológicas.....	25
Complicações Gastrointestinais .....	26
Complicações Otorrinolaringológicas.....	26
Complicações Oftalmológicas.....	27
Complicações Hematológicas .....	27
Complicações Neoplásicas .....	28
SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE.....	30
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
BIBLIOGRAFIA .....	34
ANEXOS .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AVC** – Acidente vascular cerebral  
**BCG** – *Bacillus Calmette-Guerin*  
**CAI-VIH** – Indivíduos em idade pediátrica infetados por *Vírus da Imunodeficiência Humana*  
**CANI-VIH** – Crianças e adolescentes não infetadas por *Vírus da Imunodeficiência Humana*  
**ccCD4** – contagem células CD4+  
**CMV** – *Citomegalovírus*  
**CN** – *Cryptococcus neoformans*  
**DCV** – Doença cardiovascular  
**GC** – Gordura corporal  
**INTR** – *inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa*  
**IP** – *Inibidores da protease*  
**ITRI** – Infecções do trato respiratória inferior  
**LNH** – Linfoma não Hodgkin  
**MT** – *Mycobacterium tuberculosis*  
**OMS** – Organização Mundial de Saúde  
**PJ** – *Pneumocystis jirovecii*  
**PLI** – pneumonite linfocítica intersticial  
**SIDA** – *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*  
**SM** – Síndrome metabólico  
**SNC** – Sistema Nervoso Central  
**SP** – *Streptococcus pneumoniae*  
**SRI** – Síndrome de reconstituição imune  
**TARc** - Terapia antirretroviral combinada  
**VEB** – *Vírus Epstein-Barr*  
**VHS** – *Vírus herpes simplex*  
**VHZ** – *Vírus herpes zoster*  
**VIH** – *Vírus da Imunodeficiência Humana*  
**VLHT-1** – *Vírus linfotrópico humano tipo 1*  
**VPH** – *Vírus do Papiloma humano*

## ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), about 2.1 million children under the age of 15 were infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) in 2015. The introduction of combined antiretroviral therapy (cART) has changed the natural history of Patients infected with HIV. Chronic diseases associated with HIV infection have taken a more prominent role in relation to acute infections.

This literature review aims to systematize the complications associated with HIV infection in the pediatric age (defined by the WHO as that between birth and 19 years) in two large groups: infectious diseases and non-infectious diseases. In the group of infectious diseases, it is intended to emphasize the most prevalent infections in the pediatric age, while in the group of non-infectious diseases we aim to present the main complications by organs and systems. The search engine used to conduct the search was the PubMed and The Pediatric Infectious Disease Journal.

In this paper, HIV infection is treated as a systemic infection, with the direct consequences of infection per se and the indirect consequences associated with the introduction of cART. The main complications are infectious, mucocutaneous, cardiovascular, respiratory, neurological, nephrological, gastrointestinal, otorhinolaryngological, ophthalmologic, endocrinological and neoplastic, as well as immune reconstitution syndrome associated with cART.

In conclusion, the pediatric complications associated with HIV infection vary with the immunosuppression state, the transmission route, the age at infection onset and at the introduction of cART, and the geographical location of the infected children. cART decreased the incidence of opportunistic infections and neoplasms, but paradoxically is associated with an increased incidence of immune reconstitution syndrome, cardiovascular diseases, metabolic syndrome and lipodystrophy. Early detection of complications improves the quality of life of the pediatric population. Thus, the research and training of health professionals who accompany them is crucial.

Key words: HIV, AIDS, pediatric age, opportunistic infections, metabolic syndrome, stunting, lipodystrophy

## RESUMO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 2,1 milhões de crianças com menos de 15 anos estariam infetadas pelo *Vírus da Imunodeficiência Humana* (VIH) em 2015. A introdução da terapia antirretroviral combinada (TARc) mudou a história natural dos doentes infetados por VIH. As doenças crónicas associadas à infeção por VIH adquiriram um papel mais preponderante em relação às infeções agudas.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever as principais complicações associadas à infeção VIH na idade pediátrica (definida pela OMS como aquela compreendida entre o nascimento e os 19 anos) em dois grandes grupos: doenças infecciosas e doenças não infecciosas. No grupo das doenças infecciosas visa-se dar ênfase às infeções mais prevalentes na idade pediátrica, enquanto que no grupo das doenças não infecciosas pretende-se apresentar as principais complicações por aparelhos e sistemas.

Aborda-se a infeção por VIH como uma infeção sistémica, com as consequências diretas, provocadas pela infeção *per si*, e as indiretas, associadas à introdução da TARc. Destaca-se as principais complicações infecciosas, mucocutâneas, cardiovasculares, do sistema respiratório, neurológicas, nefrológicas, gastrointestinais, otorrinolaringológicas, oftalmológicas, endocrinológicas, neoplásicas, bem como a *Síndrome de reconstituição imune* associada à TARc. O motor de busca utilizado para realizar a pesquisa foi o *PubMed* e *The Pediatric Infectious Disease Journal*.

Concluindo, as complicações pediátricas associadas à infeção VIH variam com o estado de imunossupressão, a via de transmissão, a idade de contração da infeção e de introdução da TARc, e com a localização geográfica dos infetados. A TARc diminuiu a incidência das infeções oportunistas e neoplasias, mas paradoxalmente está associada ao aumento da incidência de *Síndrome de reconstituição imune*, doenças cardiovasculares, síndrome metabólico e lipodistrofia. A deteção precoce das complicações permite melhorar a qualidade de vida da população pediátrica infetada. Assim, a investigação e a formação dos profissionais de saúde que os acompanham é crucial.

Palavras-chave: VIH, SIDA, idade pediátrica, infeções oportunistas, síndrome metabólico, lipodistrofia

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 36,7 milhões de pessoas estariam infectadas pelo *Vírus da Imunodeficiência Humana* (VIH) em 2015, sendo que 2,1 milhões correspondiam a novos casos. Nesse ano, o número de crianças e adolescentes infectados por VIH (CAI-VIH) com menos de 15 anos seria 3,2 milhões, 150 mil dos quais seriam novos casos.[1, 2] Note-se que 90% da população pediátrica infectada encontra-se na África subsariana[3, 4], e que um quarto dos novos casos de CAI-VIH foram registados na Nigéria (Figura 1)[5].

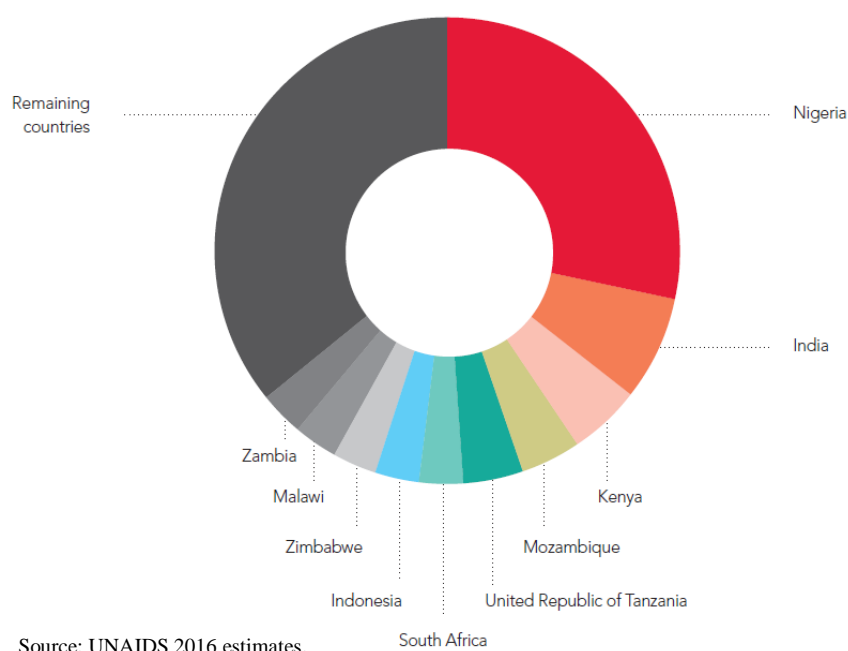


Figura 1 – Distribuição dos novos casos de infecção VIH, entre os 0 e 14 anos, a nível mundial, em 2015[5]

A principal via de transmissão na idade pediátrica é a transmissão mãe-filho (90%), e pode suceder durante a gravidez, o parto (50-70%), ou a amamentação. Outras vias de transmissão são a transfusão sanguínea e a via sexual. [4, 6-8]

A infecção por HIV contraída em idade pediátrica, ao afetar um sistema imunológico imaturo, está associada a complicações crónicas distintas e com maior morbilidade.[3, 9]

O diagnóstico pré-natal da infeção VIH, a introdução da profilaxia com TARc nas mães seropositivas e as medidas preventivas durante o parto permitiram reduzir a transmissão mãe-filho. [3, 6, 10] Além disso, o acompanhamento médico de crianças expostas à infeção VIH *in útero* também permite o diagnóstico e tratamento precoces, melhorando a sua sobrevivência.[3, 9, 11, 12]

Se o diagnóstico da infeção VIH for feito ao longo do acompanhamento médico da criança por exposição à infeção VIH durante a gravidez geralmente esta apresenta-se assintomática. Todavia, o diagnóstico também pode ser feito com base nas patologias apresentadas pelas crianças ou adolescentes. O mais comum é as CAI-VIH apresentarem infeções comuns na idade pediátrica, mas mais frequentes, graves, recorrentes e refratárias ao tratamento do que nas crianças e nos adolescentes não infetadas por VIH (CANI-VIH). [6, 9]

Na ausência da TARc, existe um grupo de doentes que apresenta uma progressão lenta da doença e que pode permanecer assintomático até à adolescência, que contrasta com os grupos de doentes com desenvolvimento de infeções ou doenças agudas associadas à imunodeficiência no primeiro ano de vida ou em idade escolar.[3, 9]

Graças à introdução da TARc, a infeção VIH tornou-se numa doença crónica[13-18] e a população pediátrica infetada alcança a idade adulta, pelo que a sobrevivência e a prevalência de CAI-VIH aumentaram. [3, 19] A mortalidade associada às doenças multissistémicas crónicas relacionadas tanto com a infeção VIH, como com a TARc aumentou, enquanto que a mortalidade associada às infeções oportunistas agudas e às doenças definidoras da *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida* (SIDA) diminuiu progressivamente desde a introdução da TARc. [9, 13-16, 18, 20]

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever as complicações sistémicas associadas à infeção VIH na idade pediátrica (definida pela OMS como aquela compreendida entre o nascimento e os 19 anos [19]), nomeadamente, as diretas, provocadas pela infeção *per se*, e as indiretas, associadas à introdução da TARc. Para tal será estruturada em 3 grandes grupos: complicações infecciosas, complicações não infecciosas e síndrome de reconstituição imune (SRI).



No grupo das complicações infecciosas visa-se dar ênfase às infecções mais prevalentes na idade pediátrica, no grupo das complicações não infecciosas pretende-se apresentar as principais complicações por aparelhos e sistemas, e no último grupo pretende-se caracterizar a SRI.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa no *PubMed*, utilizando a seguinte fórmula de palavras Mesh: ("HIV"[Mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh]) AND ("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) AND ("AIDS-Related Opportunistic Infections"[Mesh] OR "Opportunistic Infections"[Mesh] OR "Chronic Disease"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Endocrine System Diseases"[Mesh] OR "Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "Respiratory Tract Diseases"[Mesh] OR "Respiration Disorders"[Mesh] OR "Urologic Diseases"[Mesh] OR "Hematologic Diseases/epidemiology"[Mesh] OR "Gastrointestinal Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "Gastrointestinal Diseases/epidemiology"[Mesh] OR "Bone Diseases"[Mesh] OR "Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Kidney Diseases"[Mesh] OR "Muscular Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "Muscular Diseases/epidemiology"[Mesh] OR "Immune System Diseases"[Mesh]); e no *The Pediatric Infectious Disease Journal*, utilizando o termo livre “HIV”.

Foram definidos como critérios de inclusão estudos, artigos de revisão ou *case report*; escritos em inglês, português e espanhol; publicados entre 31 de Julho de 2008 a 31 de Julho de 2016; cuja população apresenta idade igual ou inferior a 19 anos, que avaliassem as complicações diretas da infeção por VIH *per se*, ou as indiretas, associadas à TARc. Excluíram-se artigos de opinião, estudos sobre perfis socioeconómicos das CAI-VIH sem referência aos *outcomes* associados, genética molecular do vírus VIH -1 e VIH -2, fatores e comportamentos de risco de transmissão VIH, resistência à TARc, conhecimento dos jovens sobre a infeção VIH, aspetos culturais da VIH e sobre complicações em crianças VIH-negativas expostas ao VIH durante a gestação.

A idade pediátrica utilizada é a definida pela OMS.[19] Os dados epidemiológicos da infeção VIH utilizados são os dados publicados pela OMS e pelo *Programa Conjunto das Nações Unidas* sobre o VIH/SIDA.[1, 2, 5]

## RESULTADOS

Foram identificados 324 artigos dos quais se seleccionaram 74 artigos que respeitavam todos os critérios de inclusão. A figura 2 representa o fluxograma de seleção de artigos.

Com base nos artigos seleccionados, procedeu-se à seleção da informação relevante para a revisão, que foi agrupada consoante o tipo de complicação (infeciosa vs não infecciosa) de forma a constituir o corpo da revisão.

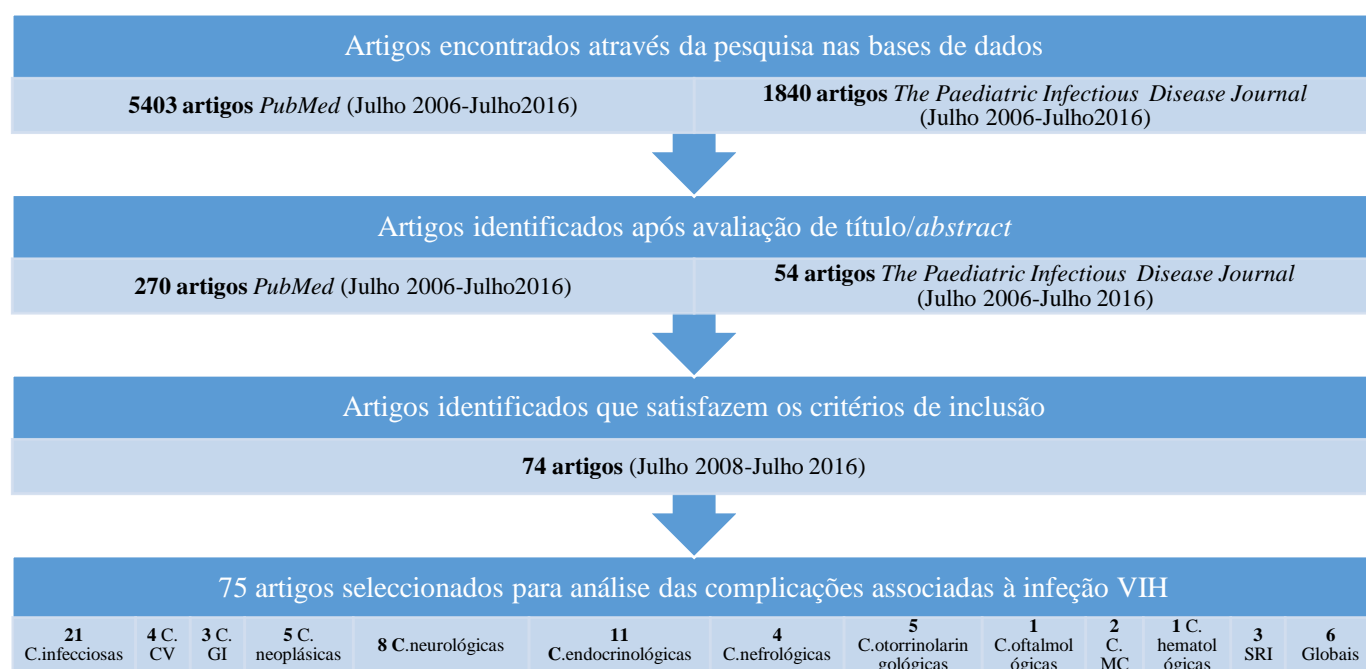


Figura 2 – Fluxograma da seleção dos artigos para revisão bibliográfica: C – complicações; CV – cardiovasculares; GI – Gastrointestinais; MC – mucocutâneas; SRI – Síndrome Reconstituição Imune

## **CORPO DA REVISÃO**

### **COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS**

Na ausência da TARc, na primeira infância, sobretudo no 1º ano de vida, a infecção VIH está associada a uma progressão rápida e apresenta-se tipicamente com infeções bacterianas e víricas graves e doenças definidoras de SIDA, incluindo tuberculose extrapulmonar ou disseminada, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJ), encefalopatia associada VIH, candidíase refratária. [3, 6, 9] A incidência do primeiro episódio de pneumonia por PJ é superior entre os 3 e 6 meses. [9] As CAI-VIH mais velhas permanecem assintomáticas até a adolescência, ou apresentam infeções comuns nesta faixa etária, mas mais graves, recorrentes e refratárias ao tratamento do que nas CANI-VIH. [3, 6, 9] Segundo estudo chileno em CAI-VIH, 66% dos infetados apresentaram uma patologia respiratória que levantou a suspeita de infeção por VIH, nomeadamente, infeção trato respiratório alto de repetição, broncopneumonias de repetição, pneumonites persistentes.[6] Na adolescência, as infeções oportunistas prevalentes são mais similares às dos adultos infetados com VIH do que às da infância.[3]

Apesar da introdução da TARc ter alterado o curso natural da infeção VIH [13-16], as CAI-VIH continuam a apresentar maior suscetibilidade para desenvolver infeções oportunistas graves (tabela 1).[9, 21] As infeções do trato respiratório inferior (ITRI), por exemplo, continuam a ser mais frequentes nas CAI-VIH do que nos CANI-VIH. [10, 22] Além disso, as ITRI nas CAI-VIH estão associadas a maior tempo de internamento e taxas de mortalidade mais elevadas do que as ITRI nas CANI-VIH.[10, 22] Um estudo realizado no Reino Unido, mostrou que a TARc atrasa a primeira apresentação de ITRI, e diminui o número de casos totais por ano (46.1 casos de ITRI/doentes-ano nas CAI-VIH sem TARc face a 6.4 casos de ITRI/doentes-ano nas CAI-VIH sob TARc).[21]

Os principais agentes referidos como causas etiológicas de ITRI nas CAI-VIH são o *Streptococcus pneumoniae* (SP), o PJ e o *Mycobacterium tuberculosis* (MT).[10, 13, 21, 23] As CAI-VIH apresentam risco superior de ITRI grave por *Bordetella pertussis* quando comparadas às CANI-VIH.[24] A infeção por CMV é apontada por *Elba Wun* como a principal causa etiológica de broncopneumonia. [6]

No Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória, um estudo coorte, que inclui 177 crianças com SIDA, identificou que 47.4% apresentava infecção bacteriana recorrente, e que 64.2% sofreu pelo menos um episódio de infecção bacteriana invasiva (pneumonia, meningite bacteriana aguda, ou septicemia).[9]

Os adolescentes infetados por VIH apresentam risco superior de infeções preveníveis por vacinação, como a rubéola, hepatite B, sarampo. [3, 21] Estudo coorte retrospectivo realizado nos EUA, que incluiu 79 crianças adotadas infetadas por VIH, a maioria provenientes de África, mostrou que estas apresentavam imunidade inadequada para *sarampo e/ou tétano*, que pode ser justificada por falta de vacinação, manuseamento ou armazenamento inadequado das vacinas, e por resposta imunológica inapropriada.[10] De fato, as respostas serológicas inapropriadas e a diminuição progressiva dos anticorpos são mais comuns nos CAI-VIH. [3, 10, 21]

Segundo Taipale et al. (2011), no Hospital Pediátrico de Luanda, a otite média supurativa crónica é mais prevalente em CAI-VIH, principalmente entre 0 e 2 anos, e os principais agentes isolados são *Proteus vulgaris* (53%) e *Pseudomonas aeruginosa* (24%).[25] Há referência na literatura a otite média aguda e sinusite recorrente bacterianas nos CAI-VIH.[9]

As infeções mucocutâneas são mais prevalentes nas CAI-VIH, e a sua gravidade varia com o estado imunitário, pelo que as manifestações mais graves ocorrem nos CAI-VIH mais imunossuprimidos.[26] As principais infeções são o impetigo; o molusco contagioso; as verrugas plantares, associadas à infeção por VPH; as dermatofitoses (*Tinea corporis e capitis*); e as infeções herpéticas por VHS e VHZ. [6, 9, 10, 21, 25, 26] A presença de lesões corporais múltiplas por dermatofitose ou de *tinea unguium* pode ser indicativo de estado de imunodeficiência grave. [26]

As CAI-VIH apresentam frequentemente lesões orofaríngeas provocadas por VHS [6, 27]. A co-infeção VHS-2 e VIH está associada a maior recorrência das lesões.[9, 28] Além disso, há referência a infeções retinianas por VHS e por CMV.[29]

Tabela 1 – Principais complicações infecciosas no CAI-VIH	
Localização da infecção	Principais agentes referidos na literatura
Sistema Respiratório	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [9, 10, 13, 21, 23]
	CMV [6]
	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptococcus gattii</i> [30, 31]
	Micobactérias não tuberculosas ( <i>Mycobacterium avium</i> ) [6, 32]
Mucocutâneas	Dermatofitoses: <i>Tinea corporis e capitis</i> [26]
	Escabiose ( <i>Sarcoptes scabiei var. hominis</i> ) [10]
	VHS, VHZ [10, 26]
	VPH (verrugas plantares) [26]
	Vírus do molusco (molusco contagioso) [25, 26]
	<i>Candida spp</i> ( <i>C.albicans</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>C.parapsilosis</i> e <i>C.tropicalis</i> ) [7, 8, 26, 33]
	Complexo <i>Leishmania donovani</i> [34]
Sistema digestivo	Protozoários: <i>Cryptosporidium spp</i> , <i>Entamoeba spp</i> , <i>Giardia lamblia</i> [9, 10, 33, 35, 36]
	Helmintas: <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Trichuris trichiura</i> . [35]
	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa, enterotoxigénica e enteropatogénica [36]
	<i>Candida spp</i> ( <i>C.albicans</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>C.parapsilosis</i> e <i>C.tropicalis</i> ) [7, 8, 26, 33]
	<i>Isospora belli</i> [6]
	CMV, VHS [33]
	Vírus da Hepatite A, B, C [10]
Sistema otológico	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [25]
Sistema nervoso	<i>Toxoplasma gondii</i> [6, 9, 37, 38]
	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptococcus gattii</i> [30, 31]
	Vírus do sarampo [39]
	Vírus linfotrópico humano tipo 1 [40]
	CMV, HSV [38]
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> [41]
Sistema urogenital	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptococcus gattii</i> [30, 31]
	<i>Schistosoma haematobium</i> [42]
	VHB, VHC, Tuberculose [43, 44]
Sistema oftalmológico	Citomegalovírus, Vírus Herpes simplex (lesões retinianas) [29]
Sistema hematológico	VEB [45]
	Malária [46]

A candidíase é frequente nas CAI-VIH com contagem de células CD4 (ccCD4) <400 células/mL, e parece ser uma das primeiras manifestações da infecção VIH. [7, 8] O principal agente isolado é a *Candida albicans*, mas também já foram isolados *C.glabrata*, *C.parapsilosis* e *C.tropicalis*. [7] A candidíase oral está associada a carga viral elevada, e pode progredir para candidíase esofágica, e/ou sistémica se não for diagnosticada precocemente. [7, 8, 26, 33] Além disso, geralmente é uma infecção recorrente, pelo que requer tratamento antifúngico sistémico oral. [8, 26]

Noma (*cancrum oris*) é descrito por Masipa et al. (2012) num menino de 6 anos infetado por VIH, sem TARc, referenciado para o Hospital *Polokwane* em *Limpopo* por lesão médio-facial destrutiva. Noma caracteriza-se por ser necrotizante e desfigurante, e está associada a mortalidade elevada na ausência de tratamento. As bactérias anaeróbias são os agentes responsáveis, e a sua patogénese nas CAI-VIH carece de investigação.[47]

Nas CAI-VIH as parasitoses estão associadas a patologias gastrointestinais crónicas, contrastando com as crianças imunocompetentes, que geralmente apresentam episódios agudos e auto-limitados. [6, 10, 35, 36] Os principais protozoários são *Cryptosporidium spp*, *Entamoeba spp*, *Giardia lamblia* [10, 35, 36], e os principais helmintas são *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma mansoni*, *Trichuris trichiura*. [35] A giardíase crónica é comum nas CAI-VIH com supressão da resposta imune, e está associada a má absorção e, conseqüentemente, a níveis não terapêuticos de TARc, pelo que deve-se fazer o rastreio de giardiose em todos os CAI-VIH, mesmo nos assintomáticos.[10] No Brasil, Sul de África, Kenya, Malawi, Reino Unido, Vietnam, Tanzânia, e Índia o *Cryptosporidium spp* apresenta uma incidência superior nas CAI-VIH, e é causa de morbilidade e mortalidade consideráveis (figura 3).[35]

*Escherichia coli* (EC) enteroagregativa, enterotoxigénica, e enteropatogénica são frequentemente isoladas, e são associadas a diarreia aguda nas CAI-VIH no Peru, na África do Sul e no Zaire (Figura 4). [36]

A criptococose é uma infecção fúngica, que afeta particularmente as CAI-VIH com estados de imunossupressão grave. [30, 31] Na África do Sul, Colômbia, Brasil, Estados Unidos da América (EUA) e Tailândia a incidência de criptococose varia entre 0.85 e 32% (Figura 5).[30] As estirpes mais comuns são *Cryptococcus neoformans* (CN) e *Cryptococcus gattii* [30, 31], e estão associadas a mortalidade elevada.

[13] Os principais órgãos afetados são sistema nervoso central (SNC), pulmão, pele e rim.[48] O atingimento renal está pobremente caracterizado na literatura. Todavia, a pielonefrite criptocócica pode ser dramática e fatal.[48]



Figura 3 – Distribuição mundial das zonas de maior incidência infecção por *Cryptosporidium* spp nas CAI-VIH[35]

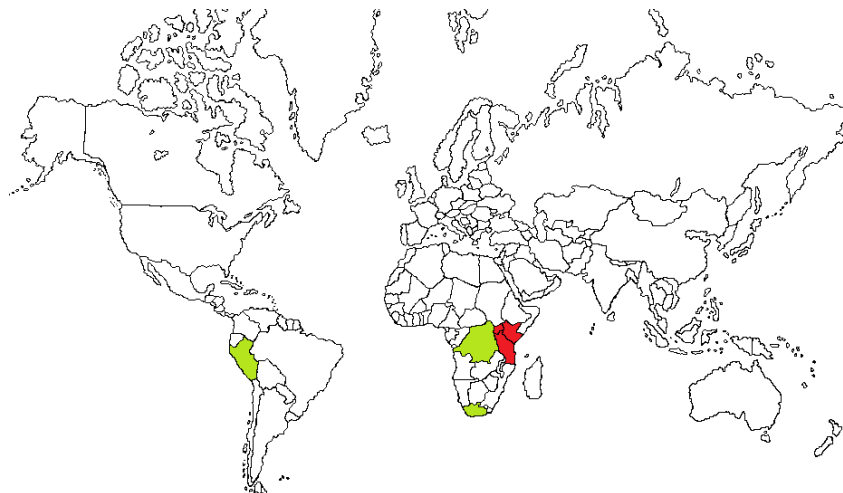


Figura 4 – Distribuição mundial das zonas com risco superior para infecção por EC (verde) e malária (vermelho) nas CAI-VIH [36, 46]

A co-infecção VIH-VEB está associada à estimulação crónica das células B e consequente expansão de células B infetadas por VEB, o que confere risco acrescido das neoplasias associadas à infecção por VEB (ver complicações neoplásicas). A TARc contraria esta superinfecção, diminuindo, consequentemente, a



viremia do VEB e o risco neoplásico. Existem dois tipos de VEB: o tipo I é mais prevalente na raça caucasiana e na população do sudeste asiático, enquanto o tipo II é mais prevalente na África e Nova Guiné. No Uganda, as CAI-VIH sem TARc apresentam uma maior probabilidade de co-infecção com os 2 tipos de VEB do que crianças sob TARc.[45]



Figura 5 – Distribuição mundial de zonas de maior risco para Criptococose nas CAI-VIH [30]

A prevalência da co-infecção VIH e VHB é menor na população pediátrica do que na população adulta, [49] sendo os principais fatores de risco adolescência, elevação das enzimas hepáticas, estadio 3 e 4 da infecção VIH da OMS.[50] O sinergismo entre VIH e VHB acelera a progressão da doença hepática secundária à infecção, e aumenta o risco de infecção VHB crónica.[50, 51]

A Schistosomose urogenital tem sido associada à infecção VIH em adolescentes, sendo o principal agente o *Schistosoma haematobium*. [42]

Segundo a OMS, anualmente existem 10 milhões casos de tuberculose, correspondendo 15% a co-infecção TB-VIH. [32] Nos EUA e no Reino Unido a incidência da coinfeção VIH-tuberculose na população pediátrica é 23 vezes inferior em relação à África do Sul (1:100 crianças-ano vs 23:100 crianças-ano). [41] Os principais fatores de risco para a co-infecção são a imunodeficiência grave, a idade inferior a 2 anos, a

TARc há menos de 6 meses e os conviventes infetados. [32, 41] A apresentação dos CAI-VIH é similar à dos CANI-VIH, sendo as cavitações pouco frequentes. [41]

Apesar da incidência da tuberculose estar a diminuir desde a introdução da TARc, a incidência da tuberculose e das infeções por micobactérias não tuberculosas, como *Mycobacterium avium*, permanece superior nos CAI-VIH. Em Espanha, CAI-VIH hospitalizadas apresentam uma frequência de infeções por micobactérias não tuberculosas 16x superior à dos CANI-VIH.[32]

A *panencefalite esclerosante subaguda* é um processo raro, progressivo e destrutivo do SNC, secundário à infeção pelo *vírus do sarampo*. A sua prevalência é mais alta nos países em desenvolvimento, como a Índia e Médio Oriente, apresentando anualmente 21 e 2.4 novos casos por cada milhão, respetivamente. Geralmente existe história de sarampo durante a infância, e só mais tarde desenvolvimento da patologia.[39]

Na Tanzânia, Quênia e Uganda as CAI-VIH apresentam risco superior para desenvolver malária (figura 4). Na Tanzânia, os CAI-VIH com malária apresentam um risco 28%-127% superior de desenvolver 2º episódio de malária em relação aos CANI-VIH com malária.[46]

O vírus linfotrópico humano tipo 1 (VLHT-1) apresenta características similares ao VIH-1, nomeadamente, tropismo pelas células CD4+, distribuição geográfica e vias de transmissão. A co-infeção VLHT-1 e VIH apresenta efeitos sinérgicos, pelo que está associada a risco aumentado de doença neurológica provocada pelo VLHT-1, a maior taxa de mortalidade, e a menor sobrevida. No Hospital Universitário Federal da Bahia, 47.30% das CAI-VIH apresentavam co-infeção VIH-VLHT-1 e ccCD4 superiores, todavia, esta contagem não lhes confere proteção contra infeções oportunistas. [40]

Na Etiópia e bacia do Mediterrâneo, a incidência de co-infeção VIH-leishmaniose visceral é superior nos CAI-VIH com SIDA. Os principais agentes etiológicos pertencem ao complexo *Leishmania donovani* (*L. infantum*, *L. donovani*). Nos CAI-VIH com imunossupressão grave as manifestações podem ser atípicas, ou seja, as espécies dermatotrópicas podem afetar vísceras, e as viscerotrópicas podem disseminar-se para a pele, causando a leishmaniose cutânea disseminada. [34]

## COMPLICAÇÕES NÃO INFECCIOSAS

Tabela 2 – Principais complicações não infecciosas no CAI-VIH

Localização da infecção	Principais complicações referidas na literatura	
Mucocutâneas	Dermatite [6, 9, 10, 52]	associada às fraldas
		Dermatite seborreica
		Dermatite atópica
		Eczema crónico
	<i>Rash</i> associado a fármacos [26]	
	Erupção macular com prurido [3, 26]	
	Queilite angular [3, 26]	
	Sarcoma Kaposi [3, 6, 53]	
Sistema cardiovascular	Leiomiosarcoma [54-56]	
	Disfunção e hipertrofia do ventrículo esquerdo [14, 17]	
	Miocardite, Derrame pleural, Hipertensão pulmonar, Arritmias [14, 17]	
	Aterosclerose precoce na criança, rigidez arterial, espessamento da camada íntima das artérias, arteriopatia coronária, cardiomegalia, baixa fração de ejeção, cardiomiopatia dilatada. [3, 11, 14, 17, 57, 58]	
Sistema Respiratório [3, 6, 9]	Pneumonite linfocítica intersticial [3, 6, 9]	
	Cor pulmonale [3, 6, 9]	
	Bronquiectasias [3, 6, 9]	
	Bronquiolite obliterante [3]	
	Leiomiosarcoma [54-56]	
Sistema nervoso	Encefalopatia associada ao VIH [3, 6, 9, 15, 37, 59, 60]	
	Atraso no desenvolvimento neurológico [3, 10, 15, 37, 59, 60]	
	Distúrbios do comportamento, psiquiátricos [3, 10, 15, 37, 59, 60]	
	Vasculopatia associada ao VIH [16]	
	AVC [16]	
	Convulsões [61]	
	Neuropatia periféricas [62]	
Sistema digestivo	Linfoma do SNC [53-56]	
	Hepatoesplenomegalia [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Esplenomegalia [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Diarreia crónica ou recorrente [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Hepatite associada ao VIH [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	“Síndrome do desperdício” [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Perda de peso corporal superior a 2 percentis em 2 medições realizadas com 30 dias de intervalo [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Pancreatite [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Hepatotoxicidade [4, 6, 9, 10, 33, 49]	
	Leiomiosarcoma [54-56]	
	Neoplasia intraepitelial anal [63]	
Sistema urogenital	Nefropatia associada ao VIH [43, 44, 48]	
	DR mediada por imunocomplexos (DRIC) [43, 44, 48]	
	Disfunção tubular com distúrbios hidroeletrólíticos [44, 48]	

	Microangiopatia trombótica associada ao VIH [43, 44, 48]	
	Toxicidade farmacológica [43, 44, 48]	Nefropatia por cristais (indinavir, nelfinavir, atazanavir, aciclovir IV, sulfadiazina)
		Síndrome de Fanconi (lamivudine, abacavir, didanosine)
		Tubulopatia distal: anfotericina
	Necrose tubular aguda [14, 43, 44, 64]	
	Toxicidade do tenofovir: necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica, hiperfosfatemia e proteinúria [14, 43, 44, 64]	
	Neoplasia cervical [3, 53]	
<b>Sistema otorrinolaringológico</b>	Nefroblastoma [54]	
	Diminuição da acuidade auditiva [25, 38]	
	Linfoadenopatias cervicais [25]	
	Leucoplasia pilosa, eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrotizante, atraso da erupção do primeiro dente [7, 8, 25]	
	SK [3, 6, 53]	
	Linfoma não Hodgkin [3, 6, 45, 53]	
	Cáries dentárias [7, 8]	
<b>Sistema oftalmológico</b>	Microangiopatia associada à infeção VIH [29]	
	Flebite retinal, uveíte média [29]	
<b>Sistema Endócrino</b>	Síndrome metabólico [3, 20, 65]	
	Diminuição da densidade óssea [3, 14, 57]	
	Hipovitaminose D [13]	
	Atraso do crescimento [3, 10, 20, 57, 66, 67]	
	Atraso pubertário [3, 10, 20, 57, 66, 67]	
	Hiperlactacidemia [14]	
	Síndrome de lipodistrofia [17, 57, 65, 68, 69]	
	Hipotiroidismo subclínico [57]	
<b>Sistema hematológico</b>	Anemia crónica [9, 49, 70]	
	Neutropenia [8-10]	
	Trombocitopenia [8-10]	
	Leucopenia [8-10]	
	Linfoadenopatias [8-10]	
	Linfoma não Hodgkin (tipo difuso de células B) [3, 6, 45, 53]	
	Linfoma Hodgkin [53-56]	
	Leucemia aguda [53-56]	
	Linfoma de Burkitt [3, 6, 45, 53]	

## **Complicações Mucocutâneas**

As manifestações cutâneas podem afetar mais de 90% dos CAI-VIH[26], geralmente são múltiplas, e têm uma apresentação atípica ou grave, podendo ser frequentes ou resistentes ao tratamento. [52]

As principais complicações cutâneas referidas na literatura são as dermatites, nomeadamente, a dermatite associada às fraldas, a dermatite seborreica, dermatite atópica e o eczema crónico. [6, 9, 10, 25, 52] No estudo de Moreira-Silva et al. 43.1% das CAI-VIH apresentavam dermatite. [9]

As manifestações mucocutâneas afetam predominantemente os adolescentes, sob a forma de *rash* recorrente, em associação com outras manifestações, como erupção papular com prurido, queilite angular, molusco contagioso, verruga plantar difusa, aftas orais.[3, 26] As lesões cutâneas estão intimamente relacionadas com o grau de imunossupressão. Como principais *triggers* do *rash* temos os fármacos, nomeadamente, cotrimoxazole, ampicilina e nevirapina.[26]

## **Complicações Endocrinológicas**

A diminuição da densidade óssea é uma complicação metabólica prevalente a nível mundial entre os CAI-VIH, sobretudo, após a introdução da TARc. A infeção VIH e TARc atuam sobre o processo de formação óssea e provocam diminuição da densidade óssea, que confere risco acrescido de osteoporose precoce na adolescência. [3, 14, 57]

A hipovitaminose D é frequente nas CAI-VIH, e a sua prevalência varia entre 18% e 93%.[13]

Os CAI-VIH apresentam padrão de crescimento lento e atraso pubertário [3, 10, 20, 57, 66, 67], que se correlacionam com os estados de imunossupressão, com as infeções oportunistas e desnutrição. [3, 10, 67] Baixo peso para idade à introdução da TARc, juntamente com fraco crescimento nos primeiros meses após introdução da TARc, é indicador de progressão da doença, e aumenta o risco de SRI.[71] A TARc é um fator protetor, que quando introduzido precocemente melhora o crescimento e reduz o atraso pubertário. [66, 72]

A hiperlactacidemia devido a disfunção mitocondrial provocada pela infecção por VIH *per se* ou pela TARc, sobretudo, *inibidores da protease* (IP) e *inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa* (INTR) está descrita na literatura. O seu quadro clínico é geralmente inespecífico, com instalação gradual, ou fulminante, com disfunção de órgão. O diagnóstico é feito por lactatos séricos >5mmol/L e aumento do *gap* aniónico metabólico.[14]

As alterações metabólicas estão a aumentar devido à infecção VIH *per se* e à TARc, sendo as principais alterações: síndrome metabólico (SM), alteração da distribuição da gordura corporal (GC), hipotiroidismo subclínico.[20]

As alterações típicas da puberdade podem mascarar as alterações na distribuição da GC. [20] A distribuição anormal da GC aumenta o risco de resistência à insulina, dislipidemia, e acidose láctica.[14, 57, 65, 69]

A síndrome de lipodistrofia classifica-se em 3 entidades, nomeadamente, *lipoatrofia*, que se caracteriza por perda de tecido adiposo subcutâneo da face, nádegas e extremidades, tornando as veias proeminentes; *lipohipertrofia*, que se caracteriza por aumento da circunferência abdominal, “pescoço de búfalo”, hipertrofia mamária nas raparigas e ginecomastia nos rapazes; e *misto*. Os fatores de risco para desenvolver esta síndrome são dose e duração da TARc, IP (lopinavir, ritonavir), INTR (estavudina, zidovudina, efavirenz), crianças mais velhas, co-infecção VHC, puberdade, sexo feminino, raça branca, duração infecção VIH, alto índice de massa corporal e recuperação imunológica rápida. [17, 57, 65, 68, 69]

O SM constitui um fator de risco independente para doença cardiovascular, e caracteriza-se por hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e hiperglicemia. [3, 20, 65]

A prevalência de hipertensão arterial nos CAI-VIH é superior à população em geral (19.6% vs 17.7%). [73]

A dislipidemia também é uma complicação encontrada frequentemente nas CAI-VIH [57, 58], e os principais fatores de risco são efeito cumulativo da TARc, sobretudo, ritonavir, estavudine e efavirenz [58, 68, 74]; lipohipertrofia e VIH *per se*. [14, 20, 68, 74] As CAI-VIH com SM, ou sob TARc, sobretudo IP,

apresentam níveis baixos de HDL, e níveis elevados de triglicerídeos, VLDL e colesterol total. [20, 57, 65, 68, 75] Além disso, o sexo masculino, a lipopatrofia e a alteração da distribuição da GC estão associados a triglicerídeos aumentados. [57, 58, 74]

A resistência à insulina está a aumentar nos CAI-VIH [20, 57, 74], e os fatores de risco são TARc (IP e análogos da tiamidina), elevado índice de massa corporal, estadio avançado da infecção VIH, coinfeção VIH-VHC, história familiar, dislipidemia, puberdade, idade avançada. Apesar disso, a diabetes e os estados hiperglicémicos são raros. [14, 68]

Apesar do hipotireoidismo clínico ser pouco descrito na literatura em CAI-VIH, o hipotireoidismo subclínico é comum, sobretudo, nos doentes com imunossupressão moderada a grave, e caracteriza-se por aumento da TSH com T4 e T3 normais. Existe uma correlação inversa entre a ccCD4 e TSH.[57]

A “síndrome do doente eutiroides” é mais frequente na imunossupressão grave e nas baixas ccCD4, e consiste na diminuição da conversão de T4 em T3, com acúmulo de T4, e aumento da conversão T4 em T3 reversa.[57]

A desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é comum nas CAI-VIH, e que pode provocar insuficiência adrenal.[57]

## **Complicações Cardiovasculares**

Atualmente existe evidência crescente de que existe risco de doença cardiovascular (DCV) prematura nos CAI-VIH com infecção adquirida por transmissão mãe-filho.[14]

No período pré- TARc, 25% das CAI-VIH apresentava hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e/ou disfunção ventricular esquerda (DVE). A patologia cardíaca era tipicamente fulminante, devido a miocardite, derrames pleurais, hipertensão pulmonar ou arritmias. [14, 17]

Após a introdução da TARc, vários estudos entre 2004 a 2016, fazem referência à DCV, sobretudo, aterosclerose precoce na criança, rigidez arterial, espessamento da camada íntima das artérias, arteriopatia coronária, cardiomegalia, DVE, baixa fração de ejeção, HVE, cardiomiopatia dilatada. [3, 11, 14, 17, 57, 58] Existem evidências científicas de que o aumento sérico dos biomarcadores, como proteína C reativa, moléculas de adesão da célula vascular-1, molécula de adesão intercelular, interleucina-6, constituem risco acrescido para DCV. [14, 17, 58]

### **Complicações Do Sistema Respiratório**

A complicação não infecciosa do sistema respiratório mais comum nos CAI-VIH, mas rara na população adulta é a pneumonite linfocítica intersticial (PLI), que a longo prazo pode progredir para *cor pulmonale* e/ou bronquiectasias. [3, 6, 9] Esta patologia responde à TARc, pelo que a sua frequência diminuiu desde a sua introdução. [3, 9] No estudo coorte retrospectivo realizado no Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória, que inclui CAI-VIH referenciados entre 2001 e 2011, 19,5% dos CAI-VIH apresentava PLI, e era mais frequente nas crianças com menos de 2 anos de idade.[9] A bronquiolite obliterante é outra complicação respiratória não infecciosa, que, ao contrário da PLI, não responde à TARc.[3]

### **Complicações Neurológicas**

O VIH é neurotrófico, podendo provocar graves alterações no SNC dos CAI-VIH, sobretudo, perante estados de imunossupressão. O principal distúrbio reportado é a encefalopatia progressiva associada ao VIH [3, 6, 9, 15, 37, 59, 60]. Todavia, com a introdução da TARc, a sua incidência diminuiu drasticamente.[12, 37, 60]

Os CAI-VIH, que apresentam baixa ccCD4, alta carga viral, ou que adquiriram a infeção por transmissão mãe-filho, apresentam frequentemente déficits cognitivos, atraso no desenvolvimento neurológico (linguagem, habilidades motoras, raciocínio verbal, habilidade visual integrativa espacial, memória), e distúrbios de comportamento (comportamentos agressivos, deficit de atenção, dificuldades nas relações interpessoais, distúrbios do sono), psiquiátricos (distúrbio *stress* pós-traumático, depressão, distúrbio da hiperatividade e deficit de atenção) e motores. Os deficits parecem aumentar ao longo da



infância [3, 10, 15, 37, 59, 60], e diminuem com a introdução precoce da TARc. [3, 6, 12, 37, 59, 60] Deficit de memória consiste principalmente na incapacidade para adquirir novas informações verbais e visuais. A memória de reconhecimento não se encontra afetada.[15]

Acidente vascular cerebral (AVC) é uma complicação reconhecida na infecção VIH, sobretudo, nos CAI-VIH cuja via de transmissão foi mãe-filho, e a sua incidência na idade pediátrica varia entre 1.3 e 2.6%. Os acidentes isquémicos são os mais comuns (73%), e localizam-se no córtex cerebral, gânglios da base e cápsula interna. Os acidentes hemorrágicos são essencialmente intracerebrais. [16]

No período pré- TARc e atualmente nos países em desenvolvimento com acesso reduzido à TARc, os AVC são atribuídos às infeções oportunistas por VVZ, CMV, SP, CN, MT, *Haemophilus influenzae*; e às neoplasias (linfoma primário do SNC ou sarcoma Kaposi (SK) disseminado). Até à data, não existem casos descritos de AVC associados a efeitos adversos de ART na idade pediátrica. [16]

A vasculopatia cerebral associada ao VIH, é mais frequente nos doentes com ccCD4 baixas e alta carga viral. Esta patologia afeta, sobretudo, vasos cerebrais de calibre médio. O doente pode permanecer assintomático, ou pode desenvolver encefalopatia, distúrbios cognitivos, ou AVC.[16]

Convulsões são comuns nas CAI-VIH devido a lesão cortical cerebral focal, de etiologia infecciosa ou neoplásica. Contudo, é raro como sintoma inicial. *Ramanujam* et al. (2016) relataram o caso clínico de um adolescente de 14 anos diagnosticado com infeção por VIH, em consequência de encefalite por CMV que se apresentou como epilepsia parcial continua.[61]

*Jadhav* et al. (2013) descreveram, pela primeira vez, uma neuropatia axonal motora aguda (variante do Síndrome de *Guillian Barré*), numa menina de 11 anos infetada por VIH. As neuropatias periféricas são pouco frequentes nas CAI-VIH, mas sabe-se que as neuropatias desmielinizantes inflamatórias aparecem associadas à seroconversão aguda, enquanto as neuropatias sensoriais distais estão associados à imunossupressão progressiva.[62]

## Complicações Nefrológicas

Independentemente do estadió da infeção VIH, a doença renal (DR) é uma complicação comum na idade pediátrica, com uma incidência entre 0,26-2,6 episódios por cada 100 doentes-ano, pelo que está recomendado o seu rastreio nos CAI-VIH [18, 43, 44, 64] O risco de DR aumenta com idade, baixa ccCD4, alta carga viral VIH, tenofovir, co-infeção com VHC e/ou VHB, e na população africana com a mutação dos genes MYH9 e/ou APOL1. [3, 18, 43, 64]

As principais DR reportadas nos IIP-VIH são a nefropatia associada ao VIH (N-VIH) e a DR mediada por imunocomplexos (DRIC).[43, 44, 48] Estas patologias evoluem para DR crónica em 5-40% dos CAI-VIH. [44, 64] Antes da introdução da TARc, 50% das patologias crónicas correspondiam a N-VIH, mas a toxicidade renal proximal do *tenofovir* está a alterar esse paradigma. [3, 14, 18, 43, 44, 64] O *tenofovir* pode provocar necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica, hiperfosfatemia e proteinúria. [14, 43, 44, 64] Apesar de existir associação com proteinúria, geralmente não existe progressão para DRC.[14]

A N-VIH caracteriza-se por síndrome nefrótico associada a falência renal aguda [43, 44] e a proteinúria, que aparece 8 meses a 3 anos antes do desenvolvimento de doença renal terminal. [44, 64]. O seu principal achado na biópsia renal é glomeruloesclerose segmentar focal [43, 44], enquanto as lesões mesangioproliferativas e o achado histológico “bola no copo” é característico da DRIC.[43, 44]

A necrose tubular aguda é uma lesão renal aguda associada a infeções do trato urinário nos doentes desnutrido, sepsis, diarreia e tenofovir nos CAI-VIH. [14, 43, 44, 64]

A microangiopatia trombótica associada ao VIH é outra das complicações referidas na literatura.[43, 44, 48]

Os principais distúrbios eletrolíticos em CAI-VIH descritos na literatura são a hiponatremia associada a gastroenterite; hipernatremia; hipocalemia por desnutrição grave ou gastroenterite; hiperfosfatemia; hipofosfatemia; hipocalcemia; e hipomagnesemia. Há referência à síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética, sobretudo, nas infeções por PJ; à acidose láctica associada a sepsis

ou a toxicidade farmacológica; e à acidose metabólica sem gap aniônico associada à perda de bicarbonatos por diarreia, ou por nefrotoxicidade farmacológica.[44, 48]

## **Complicações Gastrointestinais**

As principais manifestações gastrointestinais (GI) são apresentadas na tabela 2. [4, 6, 9, 10, 33, 49]

A diarreia crônica é referida em vários estudos como um sintoma comum nas CAI-VIH [4, 6, 9, 10], sobretudo, nas regiões dos países em desenvolvimento onde não existe acesso à TARc [36], e constitui a principal causa de morbidade e mortalidade [4, 6, 10]. Eijk et al. (2010) verificaram que a diarreia associada a febre e desnutrição era mais comum nas CAI-VIH do que nas CANI-VIH. A diarreia foi identificada como causa de morte em 37.8% das CAI-VIH. [4]

A diarreia crônica é mais frequente nas CAI-VIH, sobretudo, no estadio SIDA, e é secundária à alteração dos enterócitos provocada pelo VIH *per se* (enteropatia por VIH), pela TARc, por infeções oportunistas, ou por neoplasias GI.[4, 36]

A infeção VIH *per se*, assim como as infeções oportunistas sistémicas, as neoplasias, a anemia grave e os fármacos hepatotóxicos são causas frequentes de elevação das transaminases hepáticas.[33, 49] A elevação das transaminases é um problema particular nos países em desenvolvimento, onde a maioria dos CAI-VIH incluem no seu regime terapêutico inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, que têm hepatotoxicidade reconhecida.[49]

## **Complicações Otorrinolaringológicas**

A diminuição da acuidade auditiva (DAA) afeta entre 20% e 33% das CAI-VIH. [25, 38] A DAA sensorineural é a mais comum, e parece estar associada a um estadio avançado da infeção VIH. [38] A DAA condutiva também está descrita.[38] A OMC é apontada como uma possível causa para DAA. [10, 38]

As linfadenopatias cervicais, principalmente na região ganglionar jugular superior, mandibular, mentoniana e cervical posterior, são comuns nos CAI-VIH. [25]

As lesões orais afetam cerca de 10% dos CAI-VIH, e podem ser a primeira manifestação clínica desta infecção. Os principais fatores de risco são imunossupressão grave,  $ccCD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>, carga viral  $> 10\,000$  cópias/mL, xerostomia e má higiene oral. TARc contribui significativamente para a redução das lesões orais nas CAI-VIH.[7, 8] As principais lesões orais estão indicadas na tabela 2. [7, 8, 25]

As cáries dentárias são um achado comum nas CAI-VIH, e a sua prevalência, além de ser inversamente proporcional ao estado imunitário do doente, varia com a idade, sendo sensivelmente 9% nos CAI-VIH com  $< 2$  anos, e 71% nas CAI-VIH com  $> 5$  anos. [8, 25] A xerostomia e a ingestão de fármacos à base de sacarose (antibióticos, anti-fúngicos, zidovudine) são as principais causas para a prevalência elevada de cáries nas CAI-VIH.[7, 8]

### **Complicações Oftalmológicas**

Nos CAI-VIH as manifestações oftalmológicas são comuns, sobretudo, as infecciosas. A principal complicação não infecciosa referida na literatura é a microangiopatia associada à infecção VIH, que se caracteriza por “manchas de algodão” e hemorragias ao exame de fundo de olho. [29]

Westland et al. (2015) descreveram um caso de flebite periférica retinal e uveíte ligeira, num rapaz de 11 anos, infetado por VIH, nascido no Senegal, que se manifestou por redução da acuidade visual à distância.[29]

### **Complicações Hematológicas**

A principal comorbilidade hematológica nos CAI-VIH é anemia, e está associada a estádios mais avançados da infecção VIH e baixos níveis de CD4+ [9, 49, 70]. Anemia crónica é mais prevalente nas CAI-VIH com idade compreendida entre 0 e 5 anos.[9, 70] Alguns estudos, sugerem a supressão medular como principal mecanismo fisiopatológico. [9] Anemia é um fator independente de mau prognóstico, associado a mortalidade elevada e progressão para SIDA. As principais anemias descritas na literatura são a microcítica hipocrómica, normocítica hipocrómica e normocítica normocrómica. [70] Outros distúrbios hematológicos descritos são neutropenia, trombocitopenia, leucopenia e linfadenopatias [8-10].

## Complicações Neoplásicas

O risco de desenvolvimento de neoplasias é superior nos CAI-VIH[53, 54, 56], e aumenta com a percentagem de células CD4+ inferior a 15%, e com os estados de imunossupressão graves e prolongados. [3, 53, 54] O aumento da sobrevida com a introdução da TARc, ao aumentar o tempo de exposição à infeção por VIH predispõe os CAI-VIH a lesões pré-neoplásicas que conferem um risco acrescido de neoplasia nos adolescentes e adultos jovens. [3, 6, 53, 54]

As 3 neoplasias definidoras de SIDA são SK, linfoma não Hodgkin (LNH) e neoplasia cervical, e estão associadas à infeção por *vírus Herpes Humano 8*, VEB e VPH, respetivamente.[53] Com a introdução da TARc, a incidência destas neoplasias diminui [45, 54].

As neoplasias não definidoras de SIDA são Leucemia aguda, linfoma Hodgkin, linfoma SNC, nefroblastoma, leiomiiosarcoma.[53-56]

O LNH, sobretudo, tipo difuso de células B (LNH-DB) e *linfoma de Burkitt*, o leiomiiosarcoma associado à infeção por VEB (LMS-VEB) e SK são as principais neoplasias diagnosticadas nas CAI-VIH.[3, 6, 45, 53, 56]

Nos CAI-VIH o LNH difuso de células B é a neoplasia mais comum, e localiza-se mais frequentemente no abdómen. [6, 53] Outras possíveis localizações menos frequentes são pulmão, SNC e medula óssea.[6]

A infeção VEB está associada a várias neoplasias em indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos. A co-infeção VIH-VEB na população pediátrica aumenta o risco de LMS-VEB, e representa o segundo tumor mais frequente nos CAI-VIH. [54-56] O diagnóstico de LMS-VEB nos CAI-VIH faz-se pelos 8 anos, e a sua localização mais frequente é no trato GI, sistema pulmonar, árvore hepatobiliar, baço, pele e adrenais O envolvimento cutâneo é raro, mas existe registo em CAI-VIH com LMS-VEB. O principal local de metastização do LMS-VEB é o pulmão.[55, 56] Os linfomas como, por exemplo, SNC, LNH-DB e linfoma de *Burkitt*, também, estão frequentemente associados à co-infeção VIB-VEB (VEB-1 e VEB-2) nos CAI-VIH.[45, 53] Os CAI-VIH sob TARc apresentam níveis séricos de VEB

inferiores, pelo que a TARc parece ser um fator protetor, que ao controlar a superinfecção pelo VEB, reduz o risco de linfomas associados ao VEB.[45]

A apresentação do SK varia com a ccCD4, o estadio de imunossupressão e a idade dos CAI-VIH. As manifestações cutâneas do SK são mais frequentes nos adolescentes do que nas crianças.[3]

A co-infecção VIH-VPH aumenta o risco de desenvolver carcinoma *in situ* e invasivo cervical, anal, vulvo-vaginal e peniano. O desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas associadas à infeção VPH relaciona-se com os estados de imunossupressão grave nos CAI-VIH. Está descrito na literatura a associação entre a infeção pelos serotipos 16 e 18 do VPH e a neoplasia intraepitelial anal numa menina de 10 anos, nativa de Angola e infetada por VIH.[63] A infeção pelo VPH nas adolescentes correlaciona-se fortemente com a displasia cervical e a neoplasia cervical. [3]

## SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE

A introdução da TARc provoca alterações imunológicas como, por exemplo, a recuperação das células CD4+. A Síndrome de reconstituição imune (SRI) é uma consequência das alterações imunológicas referidas, e consiste no agravamento de infecção oportunista prévia (SRI paradoxal) ou pelo desenvolvimento de infecção oportunista sem diagnóstico prévio, nos primeiros 12 meses após a introdução da TARc. Os principais agentes envolvidos são as micobactérias, VHS, VHZ, CMV, *PJ*, *CN* (tabela 3). [41, 48, 76, 77] Além disso, a SRI pode estar associada ao aparecimento de doenças auto-imunes, como a Doença de Graves e Tiroidite de *Hashimoto* (tabela 3). [57, 76]

Estudos realizados na população adulta sugerem que o SRI ocorre mais frequentemente nos doentes com ccCD4 inferiores aquando da iniciação da TARc e nos doentes com aumentos rápidos das ccCD4.[76]

A tuberculose pode complicar com insuficiência respiratória, tuberculomas cerebrais, derrame pleural, ou linfadenopatia generalizada, nos primeiros 6 meses após introdução da TARc, pelo que os CAI-VIH apenas deverão iniciar a TARc 2-8 semanas após o início do tratamento da tuberculose. [41]

A SRI paradoxal associada a tuberculose disseminada, é descrita por Bosse et al. (2013), num rapaz de 14 anos com diagnóstico de nefrite intersticial granulomatosa leve-moderada. [77]

No estudo realizado por Gkentzi et al. (2014), em Londres, registaram-se anualmente 5.7 casos de SRI em cada 100 CAI-VIH nos primeiros 12 meses após início da TARc. Três mortes foram atribuídas à SRI associada à infecção disseminada por CMV, MT ou *Mycobacterium avium intracellulare*, com falência multiorgânica. A SRI associada à vacina *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) foi registada em 4 casos de crianças imunizadas à nascença, e que manifestaram sintomas como linfadenopatia axilar e ulceração do local da injeção, até 10 semanas após o início da TARc. Esta complicação coincide com redução da carga viral e aumento de CD4+, e é distinta dos efeitos secundários da BCG, pois ocorre 10 meses a 9 anos após a imunização, enquanto os efeitos secundários manifestam-se nos primeiros 4 meses após a imunização.[76]

A síndrome *Stevens-Johnson* está associada ao SRI nas CAI-VIH, e os principais fármacos capazes de a precipitar são nevirapina, efavirenz e cotrimoxazol. As manifestações surgem entre 5-31 dias após o início da terapia farmacológica. [78]

A infecção criptocócica associada à SRI inclui meningite asséptica, lesões cutâneas disseminadas atípicas, linfadenopatia supurativa, mediastinite, e, também, embora pouco descrito, criptococose renal. O rim é um potencial reservatório para CN, e fonte de reativação da infecção na SRI. [48]

Há referência de leishmaniose visceral nas CAI-VIH que iniciaram TARc, que se caracteriza por múltiplas lesões clinicamente similares a Leishmaniose dérmica pós-kala-azar. [34]

Tabela 3 – Principais complicações associadas à SRI	
Complicações	Precipitantes etiológicos referidos na literatura
<b>Infeciosas</b>	VHS [41, 48, 76, 77]
	VHZ [41, 48, 76, 77]
	PJ [41, 48, 76, 77]
	CN [41, 48, 76, 77]
	Micobactérias: MT [41, 48, 76, 77], <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> [76]
	Complexo <i>Leishmania donovani</i> [34]
<b>Reação imunológica à BCG [76]</b>	
<b>Síndrome <i>Stevens-Johnson</i></b>	Fármacos precipitantes: nevirapina, efavirenz e cotrimoxazol [78]
<b>Doenças auto-imunes</b>	Doença de Graves [57, 76]
	Tiroidite de <i>Hashimoto</i> [57, 76]



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sobrevivência da população pediátrica infetada por VIH aumentou com o diagnóstico pré-natal da infeção VIH, as medidas profiláticas durante a gravidez e parto, e com o diagnóstico e introdução da TARc precoces nas crianças expostas à infeção VIH *in útero*, enquanto a mortalidade e a morbilidade diminuíram, o que permite com que os CAI-VIH alcancem a idade adulta e estejam suscetíveis ao desenvolvimento de patologias associadas à exposição prolongada ao VIH e à TARc.

As principais complicações nos CAI-VIH variam com o seu estado de imunossupressão, a via de transmissão da infeção VIH, a idade de contração da infeção, a idade de introdução da TARc, e com a sua localização geográfica, pois esta implica exposição a diferentes agentes infecciosos e diferente acesso à TARc e aos cuidados de saúde.

O diagnóstico da infeção VIH pode ser feito na sequência do acompanhamento médico de uma criança assintomática exposta à infeção VIH durante a gravidez, ou na sequência de quadro clínico atípico.

Na ausência da TARc, na primeira infância, sobretudo no primeiro ano, existe uma progressão rápida e as principais complicações são as infeções bacterianas e víricas graves e as doenças definidoras de SIDA. Enquanto que as CAI-VIH mais velhas permanecem assintomáticas até à adolescência, ou apresentam infeções comuns nesta faixa etária, mas com quadros mais graves, recorrentes ou refratários ao tratamento. Na adolescência, as infeções oportunistas são mais similares às dos adultos infetados com VIH do que às prevalentes na infância.

Apesar da incidência das infeções oportunistas ter diminuído com a introdução da TARc, elas continuam a ser mais prevalentes e mais graves nos CAI-VIH do que nos CANI-VIH. Os agentes variam com o sistema afetado, mas os mais referidos na literatura são SP, PJ, CN, VEB, *Cryptosporidium spp*, *Candida spp*. e micobactérias. Os adolescentes infetados por VIH apresentam risco superior para infeções imunopreveníveis, o que é justificável por falta de vacinação, manuseamento/armazenamento incorreto das vacinas, ou resposta imunológica inadequada. Assim, é importante reconhecer os quadros clínicos característicos das diferentes infeções supracitadas, para as diagnosticar e as tratar precocemente, de forma a reduzir a morbilidade e mortalidade nos CAI-VIH.

A N-VIH, a diarreia e a anemia crônicas são características dos CAI-VIH, assim como o risco superior para o desenvolvimento de neoplasias. As mais prevalentes nos CAI-VIH são o LNH e o SK.

A TARc é um fator protetor porque, além de ter reduzido as infecções oportunistas, também, reduziu a incidência de neoplasias definidoras de SIDA, melhorou o crescimento dos CAI-VIH, e reduziu o atraso pubertário, o desenvolvimento precoce de N-VIH, os deficits neurológicos, e os distúrbios comportamentais, psiquiátricos e motores. Paradoxalmente, a TARc aumenta o risco de patologias crônicas, nomeadamente, SRI, DCV, SM, lipodistrofia.

A investigação e a formação sobre as comorbilidades associadas à infecção VIH dos profissionais de saúde que acompanham estas crianças é crucial para a sua deteção precoce, e consequente melhoria da qualidade de vida das CAI-VIH.

## BIBLIOGRAFIA

1. *AIDS BY THE NUMBERS — AIDS IS NOT OVER, BUT IT CAN BE*. 2016; Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS-by-the-numbers-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf).
2. *GLOBAL AIDS UPDATE 2016*. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016_en.pdf?ua=1).
3. Lowenthal, E.D., et al., *Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(7): p. 627-39.
4. van Eijk, A.M., et al., *Diarrhea in children less than two years of age with known HIV status in Kisumu, Kenya*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(3): p. e220-5.
5. *GET ON THE FAST-TRACK — THE LIFE-CYCLE APPROACH TO HIV*. 2016; Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/Get-on-the-Fast-Track\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Get-on-the-Fast-Track_en.pdf).
6. Wu, E., *[Human immunodeficiency virus infection in children and adolescents: more of 25 years in Chile]*. Rev Chilena Infectol, 2015. **32 Suppl 1**: p. S44-56.
7. Martinez-Sandoval, B., et al., *Idiopathic ulcers as an oral manifestation in pediatric patients with AIDS: multidisciplinary management*. J Clin Pediatr Dent, 2012. **37**(1): p. 65-9.
8. Rovaris, N.S., et al., *Oral health status and its impact on the quality of life of children and adolescents living with HIV-1*. BMC Res Notes, 2014. **7**: p. 478.
9. Moreira-Silva, S.F., et al., *Comorbidities in children and adolescents with AIDS acquired by HIV vertical transmission in Vitoria, Brazil*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e82027.
10. Wolf, E.R., et al., *Health Outcomes of International HIV-infected Adoptees in the US*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **35**(4): p. 422-427.
11. Sainz, T., et al., *Cardiac Function in Vertically HIV-infected Children and Adolescents in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(5): p. e125-e131.
12. Lazarus, J.R., R.M. Rutstein, and E.D. Lowenthal, *Treatment initiation factors and cognitive outcome in youth with perinatally acquired HIV infection*. HIV Med, 2015. **16**(6): p. 355-61.
13. Phongsamart, W., et al., *Long-term outcomes of HIV-infected children in Thailand: the Thailand Pediatric HIV Observational Database*. Int J Infect Dis, 2014. **22**: p. 19-24.

14. Fortuny, C., et al., *Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-infected Children and Adolescents*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(5): p. S36-S43.
15. Nichols, S.L., et al., *Learning and Memory in Children and Adolescents With Perinatal HIV Infection and Perinatal HIV Exposure*. Pediatr Infect Dis J, 2016. **35**(6): p. 649-54.
16. Perez-Yepes, C., et al., *[Cerebral infarction in an adolescent with AIDS: a case report]*. Bol Asoc Med P R, 2012. **104**(4): p. 54-7.
17. Sims, A. and C. Hadigan, *Cardiovascular complications in children with HIV infection*. Curr HIV/AIDS Rep, 2011. **8**(3): p. 209-14.
18. Deyà-Martínez, À., et al., *Cystatin C: A Marker for Inflammation and Renal Function Among HIV-infected Children and Adolescents*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **35**(2): p. 196-200.
19. Organization, W.H., *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. 2016.
20. Espiau, M., et al., *Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Living with HIV*. Pediatr Infect Dis J, 2016. **35**(6): p. e171-6.
21. Payne, H., et al., *Incidence of Pneumococcal and Varicella Disease in HIV-infected Children and Adolescents in the United Kingdom and Ireland, 1996–2011*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(2): p. 149-154.
22. Cohen, C., et al., *Epidemiology of Viral-associated Acute Lower Respiratory Tract Infection Among Children <5 Years of Age in a High HIV Prevalence Setting, South Africa, 2009–2012*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(1): p. 66-72.
23. Graham, S.M., et al., *Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Etiology and Outcome of Severe Pneumonia in Malawian Children*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2011. **30**(1): p. 33-38.
24. Muloiwa, R., et al., *Incidence and Diagnosis of Pertussis in South African Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **Publish Ahead of Print**.
25. Taipale, A., et al., *Otorhinolaryngological findings and hearing in HIV-positive and HIV-negative children in a developing country*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011. **268**(10): p. 1527-32.
26. Umoru, D., et al., *Mucocutaneous manifestation of pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in relation to degree of immunosuppression: a study of a West African population*. Int J Dermatol, 2012. **51**(3): p. 305-12.

27. Zuckerman, R., et al., *HSV oropharyngeal shedding among HIV-infected children in Tanzania*. Int J STD AIDS, 2015. **26**(7): p. 456-61.
28. Sudenga, S.L., et al., *Incidence, prevalence, and epidemiology of herpes simplex virus-2 in HIV-1-positive and HIV-1-negative adolescents*. Sex Transm Dis, 2012. **39**(4): p. 300-5.
29. Westland, T., et al., *Case report: an 11-year-old girl presenting with asymptomatic retinal vasculitis leading to diagnosis of HIV-1 infection*. AIDS, 2015. **29**(14): p. 1901-2.
30. Lizarazo, J., et al., *Cryptococcosis in Colombian children and literature review*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2014. **109**(6): p. 797-804.
31. Nyazika, T.K., et al., *Cryptococcal Meningitis Presenting as a Complication in HIV-Infected Children: A Case Series from Sub-Saharan Africa*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **Publish Ahead of Print**.
32. Jensen, J., et al., *Reduction in Mycobacterial Disease Among HIV-infected Children in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era (1997–2008)*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012. **31**(3): p. 278-283.
33. Velasco-Benitez, C.A., *Digestive, hepatic, and nutritional manifestations in Latin American children with HIV/AIDS*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. **47** **Suppl 1**: p. S24-6.
34. Gelanew, T., et al., *Disseminated cutaneous leishmaniasis resembling post-kala-azar dermal leishmaniasis caused by Leishmania donovani in three patients co-infected with visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in Ethiopia*. Am J Trop Med Hyg, 2011. **84**(6): p. 906-12.
35. Samie, A., et al., *Parasitic infection among HIV/AIDS patients at Bela-Bela clinic, Limpopo province, South Africa with special reference to Cryptosporidium*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2014. **45**(4): p. 783-95.
36. Medina, A.M., et al., *Diarrheagenic Escherichia coli in human immunodeficiency virus (HIV) pediatric patients in Lima, Peru*. Am J Trop Med Hyg, 2010. **83**(1): p. 158-63.
37. van Arnhem, L.A., et al., *Neurologic abnormalities in HIV-1 infected children in the era of combination antiretroviral therapy*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e64398.
38. Christopher, N., et al., *The prevalence of hearing impairment in the 6 months-5 years HIV/AIDS-positive patients attending paediatric infectious disease clinic at Mulago Hospital*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013. **77**(2): p. 262-5.
39. Gowda, V.K., V. Sukanya, and Shivananda, *Acquired immunodeficiency syndrome with subacute sclerosing panencephalitis*. Pediatr Neurol, 2012. **47**(5): p. 379-81.

40. Pedroso, C., et al., *Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **57 Suppl 3**: p. S208-11.
41. Hamzaoui, A., et al., *Childhood tuberculosis: a concern of the modern world*. Eur Respir Rev, 2014. **23**(133): p. 278-91.
42. Kleppa, E., et al., *Schistosoma haematobium infection and CD4+ T-cell levels: a cross-sectional study of young South African women*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0119326.
43. McCulloch, M.I. and U.K. Kala, *Renal transplantation in human immunodeficiency virus (HIV)-positive children*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(4): p. 541-8.
44. Bhimma, R., M.U. Purswani, and U. Kala, *Kidney disease in children and adolescents with perinatal HIV-1 infection*. J Int AIDS Soc, 2013. **16**: p. 18596.
45. Petrara, M.R., et al., *Epstein-Barr virus load in children infected with human immunodeficiency virus type 1 in Uganda*. J Infect Dis, 2014. **210**(3): p. 392-9.
46. Ezeamama, A.E., et al., *HIV infection and the incidence of malaria among HIV-exposed children from Tanzania*. J Infect Dis, 2012. **205**(10): p. 1486-94.
47. Masipa, J.N., et al., *Noma (cancrum oris): a report of a case in a young AIDS patient with a review of the pathogenesis*. Head Neck Pathol, 2013. **7**(2): p. 188-92.
48. Ramdial, P.K., et al., *Pediatric renal cryptococcosis: novel manifestations in the acquired immunodeficiency syndrome era*. Int J Surg Pathol, 2011. **19**(3): p. 386-92.
49. Aurpibul, L., et al., *Prevalence and Incidence of Liver Dysfunction and Assessment of Biomarkers of Liver Disease in HIV-Infected Asian Children*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(6): p. e153-e158.
50. Peebles, K., et al., *Pediatric HIV-HBV Coinfection in Lusaka, Zambia: Prevalence and Short-Term Treatment Outcomes*. J Trop Pediatr, 2015. **61**(6): p. 464-7.
51. Aurpibul, L., et al., *HIV and Hepatitis B Coinfection Among Perinatally HIV-infected Thai Adolescents*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012. **31**(9): p. 943-947.
52. Sturt, A.S., et al., *Temporal trends in mucocutaneous findings among human immunodeficiency virus 1-infected children in a population-based cohort*. Pediatr Dermatol, 2013. **30**(4): p. 451-6.
53. Simard, E.P., et al., *Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(1): p. 148-54.

54. Bohlius, J., et al., *Incidence of AIDS-defining and Other Cancers in HIV-positive Children in South Africa: Record Linkage Study*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **35**(6): p. e164-e170.
55. Mahlobo, T.T., A. Grieve, and J.A. Loveland, *Pediatric multifocal myofibroblastic tumors with involvement of the gallbladder: HIV- and Epstein-Barr virus-associated smooth muscle cell tumors*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(2): p. e1-4.
56. Tetzlaff, M.T., C. Nosek, and C.L. Kovarik, *Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma with cutaneous involvement in an African child with human immunodeficiency virus: a case report and review of the literature*. J Cutan Pathol, 2011. **38**(9): p. 731-9.
57. Loomba-Albrecht, L.A., T. Bregman, and C.J. Chantry, *Endocrinopathies in children infected with human immunodeficiency virus*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014. **43**(3): p. 807-28.
58. Sonogo, M., et al., *Dyslipidemia, Diet, and Physical Exercise in Children on Treatment with Anti-Retroviral Medication in El Salvador: A Cross-Sectional Study*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **Publish Ahead of Print**.
59. Ruisenor-Escudero, H., et al., *Nutritional and Immunological Correlates of Memory and Neurocognitive Development Among HIV-Infected Children Living in Kayunga, Uganda*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016. **71**(5): p. 522-9.
60. Crowell, C.S., et al., *Neurologic disease in HIV-infected children and the impact of combination antiretroviral therapy*. Rev Med Virol, 2014. **24**(5): p. 316-31.
61. Ramanujam, B., et al., *Epilepsia Partialis Continua as Presenting Manifestation of AIDS: A Rarity*. J Int Assoc Provid AIDS Care, 2016. **15**(1): p. 19-22.
62. Jadhav, S., M. Agrawal, and S. Rathi, *Acute motor axonal neuropathy in HIV infection*. Indian J Pediatr, 2014. **81**(2): p. 193.
63. Zaramella, M., et al., *Grade 3 Anal Intraepithelial Neoplasia in an HIV-infected African Girl*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2013. **32**(3): p. 254-256.
64. Mitchell, C.D., et al., *Predictors of resolution and persistence of renal laboratory abnormalities in pediatric HIV infection*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(1): p. 153-65.
65. Musiime, V., et al., *Anthropometric measurements and lipid profiles to detect early lipodystrophy in antiretroviral therapy experienced HIV-infected children in the CHAPAS-3 trial*. Antivir Ther, 2014. **19**(3): p. 269-76.
66. Williams, P.L., et al., *Pubertal onset in children with perinatal HIV infection in the era of combination antiretroviral treatment*. AIDS, 2013. **27**(12): p. 1959-70.

67. Ramokolo, V., et al., *HIV infection, viral load, low birth weight, and nevirapine are independent influences on growth velocity in HIV-exposed South African infants*. J Nutr, 2014. **144**(1): p. 42-8.
68. Hillesheim, E., et al., *Dietary intake and nutritional status of HIV-1-infected children and adolescents in Florianopolis, Brazil*. Int J STD AIDS, 2014. **25**(6): p. 439-47.
69. Alam, N., et al., *Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **59**(3): p. 314-24.
70. Nyesigire Ruhinda, E., F. Bajunirwe, and J. Kiwanuka, *Anaemia in HIV-infected children: severity, types and effect on response to HAART*. BMC Pediatr, 2012. **12**: p. 170.
71. Kariminia, A., et al., *Weight as predictors of clinical progression and treatment failure: results from the TREAT Asia Pediatric HIV Observational Database*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014. **67**(1): p. 71-6.
72. Makadzange, A.T., et al., *Clinical, Virologic, Immunologic Outcomes and Emerging HIV Drug Resistance Patterns in Children and Adolescents in Public ART Care in Zimbabwe*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144057.
73. Chatterton-Kirchmeier, S., et al., *Increased Prevalence of Elevated Blood Pressures in HIV-Infected Children, Adolescents and Young Adults*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(6): p. 610-614.
74. Innes, S., et al., *High Prevalence of Dyslipidemia and Insulin Resistance in HIV-infected Prepubertal African Children on Antiretroviral Therapy*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. **35**(1): p. e1-e7.
75. Syed, S.S., et al., *Assessment of biomarkers of cardiovascular risk among HIV type 1-infected adolescents: role of soluble vascular cell adhesion molecule as an early indicator of endothelial inflammation*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2013. **29**(3): p. 493-500.
76. Gkentzi, D., et al., *Incidence, Spectrum and Outcome of Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected Children after Initiation of Antiretroviral Therapy*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2014. **33**(9): p. 953-958.
77. Bosse, K.R., et al., *Acute Renal Injury in a 14-year-old With HIV/AIDS and Tuberculosis*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2013. **32**(9): p. e380.
78. Dziuban, E.J., et al., *Stevens–Johnson Syndrome and HIV in Children in Swaziland*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2013. **32**(12): p. 1354-1358.



# ANEXOS